

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر

دانشکده پزشکی

گزارش نهایی طرح تحقیقاتی (یا پایان نامه دوره دکترای حرفه ای پزشکی):

بررسی مقایسه ای میزان بروز حاملگی به دنبال یک نوبت یا دو نوبت IUI در هر سیکل باروری

دانشجو

محمد حسن شورمیج

استاد راهنما

دکتر شهناز احمدی – دانشیار گروه زنان

استاد مشاور:

دکتر الهام رحمانی – دانشیار گروه زنان

استاد مشاور آمار

دکتر نیلوفر معتمد – دانشیار گروه پزشکی اجتماعی

این طرح با تصویب و حمایت مالی حوزه معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر اجرا گردیده است.

مرداد ماه ۱۳۹۲

بررسی مقایسه ای میزان بروز حاملگی به دنبال یک نوبت یا دو نوبت IUI در هر سیکل باروری

احمدی شهناز، رحمانی الهام، معتمد نیلوفر، شورمیج محمد حسن

مقدمه:

ناباروری عدم بارداری بعد از یکسال مقاربت بدون استفاده از وسایل جلوگیری از بارداری می باشد. بطور کلی اگر زوجی با داشتن دو تا سه بار آمیزش در هفته برای یکسال و یا بیشتر و بدون استفاده از روشهای پیشگیری مانند مصرف قرص های ضد بارداری، کاندوم و غیره، بچه دار نشوند ممکن است نابارور باشند. ناباروری با علت نامشخص (unexplained infertility) در ۲۵-۱۵٪ از زوج های نابارور به عنوان تشخیص مطرح می شود. تلقیح داخل رحمی اسپرم (IUI) از متداول ترین و شناخته شده ترین انواع تلقیح جهت فراهم آوردن تعداد بیشتری اسپرم در رحم است. یکی از اندیکاسیون های انجام IUI ناباروری با علت ناشناخته است. هدف ما بررسی مقایسه ای میزان بروز حاملگی به دنبال یک نوبت یا دو نوبت IUI در هر سیکل باروری است.

مواد و روش ها:

مطالعه ما که به صورت کارآزمایی بالینی شاهد دار روی ۷۰ بیمار مبتلا به ناباروری با علت ناشناخته که به درمانگاه ابوالفضل و کلینیک تخصصی مراجعه کردند انجام شد. تجویز کلومیفن سیترات روزانه ۱۰۰ میلی گرم، و در کلیه بیماران، که در روز ۱۱-۱۲ سیکل ۵ یا کمتر از ۵ فولیکول با اندازه ۱۸-۲۲ میلی متر داشتند ۴ عدد آمپول گنادوتروپین تزریق شد. در گروه مداخله (۳۵ نفر) ۲۴ و ۴۸ ساعت پس از تزریق HCG و گروه کنترل (۳۵ نفر) ۳۶ ساعت پس از تزریق HCG، IUI انجام شد. داده ها با استفاده از آمار توصیفی (میانگین، میانه، انحراف معیار، فاصله اطمینان ۹۵٪) و آزمون های آماری کای دو، تی مستقل و رگرسیون لجستیک و به کارگیری نرم افزار SPSS 18 تجزیه و تحلیل شد.

نتایج:

تلقیح داخل رحمی اسپرم برای ۷۰ خانم نازا که بر اساس جدول اعداد تصادفی به دو گروه تسیم شده بودند انجام شد. نتایج به این صورت بود که در گروه اول (گروه کنترل) با $P\text{ VALUE}=0.011$ حاملگی ۱۰ مورد (۳۲/۳ درصد) و در گروه دوم (گروه آزمون) با $p\text{ value}=0.011$ ۸ مورد (۲۵ درصد) رخ داد که در گروه اول این میزان بیشتر بوده است.

نتیجه گیری:

میزان حاملگی در یک نوبت IUI طی یک سیکل شانس حاملگی را نسبت به دو بار IUI در یک سیکل بیشتر افزایش می دهد. علاوه بر آن بیمار هم هزینه کمتری را می پردازد و هم عوارض کمتری را متحمل میشود.

واژگان کلیدی:

نازایی، نازایی با علت ناشناخته، تلقیح داخل رحمی اسپرم IUI، IUI یک نوبتی، IUI دو نوبتی.

فهرست

فصل یک: مقدمه

- کلیات..... ۸
- بیان مسئله..... ۲۱
- اهداف اصلی طرح..... ۲۵
- اهداف فرعی طرح..... ۲۵
- اهداف کاربردی طرح..... ۱۷
- فرضیات یا سوالات پژوهشی..... ۲۶

فصل دوم: مروری بر متون

- مروری بر متون..... ۲۷

فصل سوم: مواد و روش کار

- روش انجام کار..... ۳۰

فصل چهارم: نتایج

- نتایج..... ۳۴

فصل پنجم: بحث

- بحث..... ۴۸

فصل ششم: نتیجه گیری

- نتیجه گیری..... ۵۴

فصل هفتم: محدودیت ها

- محدودیت ها..... ۵۶

فصل هشتم: پیشنهادات

- پیشنهادات..... ۵۸

فصل نهم: منابع

- منابع..... ۶۰

- یوست..... ۷۱

فصل اول

مقدمه

مقدمه

کلیات

اپیدمیولوژی ناباروری

ناباروری تقریباً در ۱۵-۱۰٪ از زوجها دیده می شود و بعنوان یک مشکل پزشکی، ۲/۷ میلیون زن را در سنین باروری در ایالات متحده درگیر کرده است. (۱)

طبق تعریف، ناباروری یعنی عدم وقوع بارداری بعد از یک سال مقاربت جنسی بدون استفاده از روشهای پیشگیری از بارداری می باشد. Fecundability یعنی شانس بارداری در هر چرخه قاعدگی و اصطلاح قدرت باردهی در هر چرخه معمولاً برای بیان میزان موفقیت هر یک از درمانهای ناباروری بکار می رود. (۲) انتظار می رود که در طی یک چرخه قاعدگی، ۲۵-۱۵٪ از زوجهاى جوان و سالم، باردار شوند. بعد از طی ۷ چرخه، باردهی به زیر ۱۰٪ می رسد و طی چرخه دوازدهم، تنها ۳٪ از زوجها باردار می شوند. در زوجهاى جوان بدون سابقه مشکوک اختلالات ناباروری، منطقی است که قبل از ۱ سال، بررسی به منظور کشف علت ناباروری را شروع نکنیم اما در زوجهاى که بیماریهایی را دارند که باعث کاهش قدرت باروری می شوند و نیز در مواردی که سن مادر بالاست، باید بررسی ها را زودتر آغاز کرد. باردهی زنان در میانه های

دهه چهارم زندگی ، افت می کند و بنابراین منطقی است که در این گروه سنی ، پس از ۶ ماه تلاش ناموفق به منظور باردار شدن ، بررسی های تشخیصی و درمانی را برای ناباروری شروع کنیم.(۱)

ناباروری به دو نوع تقسیم می شود: ناباروری اولیه ، که در این حالت بارداری قبلا صورت نگرفته ، و ناباروری ثانویه ، که در این حالت بارداری قبلی وجود دارد اگرچه الزاما منجر به تولد نوزاد زنده نشده باشد.(۱)

برخلاف تصور عمومی ، میزان بروز کلی ناباروری در طول ۳ دهه گذشته بدون تغییر مانده است. با این وجود، بررسی و درمان ناباروری در طول این ۳ دهه به طور چشمگیری تغییر کرده است و تقاضا جهت درمان نازایی در چند دهه گذشته به طور قابل ملاحظه ای افزایش یافته است.(۱) سه پیشرفت عمده، بیشترین تأثیر را در این زمینه داشته اند. اولین پیشرفت، معرفی روش باروری آزمایشگاهی (IVF) و سایر فن آوریهای کمک باروری (ART) بود. دومین پیشرفت، تغییرات بوجود آمده در دموگرافی (جمعیت شناسی) است که سبب شده اند تعداد زیادی از زنان، در سنین بالاتر (که از نظر بیولوژیک قدرت باروری کمتری دارند) در صدد حامله شدن برآیند. سومین پیشرفت، پیشرفتهای حاصل در زمینه ی ART و موضوعات مربوط به «کاهش مرتبط با سن» باروری هستند که در کنار یکدیگر سبب جلب توجه رسانه های جمعی و افزایش

آگاهی عمومی از ناباروری و درمانهای مدرن شده اند. افزایش در استفاده از درمان نازایی، ریشه در عوامل بسیاری دارد: از جمله افزایش آگاهی از اینکه نازایی، یک بیماری پزشکی است که در بسیاری از موارد ممکن است قابل درمان باشد و نیز تغییرات اجتماعی که منجر به افزایش سن زایمان شده اند. با این وجود، علی رغم افزایش آگاهی از درمانهای موجود، فقط ۴۳٪ از زوجی نازا جهت درمان مراجعه می کنند و فقط ۲۴٪ خواستار درمانهای اختصاصی می شوند. کمتر از ۲٪ آنها از باروری آزمایشگاهی (IVF) یا دیگر انواع فناوری بارداری کمکی (ART) استفاده می کنند. (۱)

گرچه نازایی در میان زنان با وضعیت اجتماعی - اقتصادی پایین نسبتاً شایع تر است، بیمارانی که جهت درمان نازایی مراجعه می کنند غالباً از وضعیت بالای اجتماعی - اقتصادی برخوردارند. احتمالاً دلیل استفاده بیشتر بیماران ثروتمند و تحصیل کرده تر از خدمات نازایی، آشنایی و دسترسی بهتر به این خدمات است. (۱)

فیزیولوژی تولیدمثل در ارتباط با افزایش سن در طول زندگی جنینی، سلولهای زایا (germ cells) سرعت از طریق میتوز تکثیر پیدا می کنند و تا هفته ۲۰-۱۶ حاملگی، منجر به تشکیل تقریباً ۶-۷ میلیون اووگونی می شوند. از این زمان به بعد، کاهش جمعیت سلولهای زایا از طریق آپوپتوز (تحت تنظیم ژن)، به صورت تصاعدی و تغییرناپذیر شروع می شود. با تغییر شکل اووگونیا به

اووسیتها بعد از وارد شدن آنها به اولین تقسیم میوز، تعداد سلولهای زایا در زمان تولد به ۲-۱ میلیون و در زمان شروع بلوغ به ۵۰۰-۳۰۰ هزار عدد کاهش می یابد. در طول ۴۰-۳۵ سال بعدی زندگی تولیدمثلی فرد، فقط حدود ۵۰۰-۴۰۰ عدد اووسیت تخمک گذاری می کنند و بقیه اووسیتها در اثر آترزی از بین می روند. در طول سالهای باروری، میزان کاهش فولیکولها تا ۳۷-۳۸ سالگی (زمانی که تقریباً ۲۵ هزار اووسیت باقی مانده است) نسبتاً پیوسته و تدریجی است؛ سپس این روند در طول ۱۵-۱۰ سال دوران پیش از یائسگی تسریع می شود. (۱)

در زمان یائسگی، تعداد فولیکولهای باقیمانده به کمتر از هزار عدد می رسد. در مجموع این مشاهدات مطرح می کنند که یائسگی زمانی رخ می دهد که تعداد فولیکولهای باقیمانده صرف نظراً سن فرد در این زمان به کمتر از آستانه بحرانی (تقریباً هزار عدد) می رسد. بجز بیماریهایی که بافت تخمدان را تخریب می کنند و منجر به خارج کردن آن می شوند، تعداد کلی فولیکولهای موجود در زمان تولد و سنی که در آن سن تعداد این فولیکولها به طور مؤثر کاهش می یابد، به طور ژنتیکی تعیین می شود. در جمعیت های بارور طبیعی سن زن در آخرین زایمان که پایان دوره باروری زنان را مشخص می کند، با توجه به طیف وسیع سن یائسگی متغیر است، اما بطور متوسط ۱۰ سال زودتر از یائسگی رخ می دهد. علاوه بر این، صرف نظر از سن، در آن دسته از زنان که به تحریک با گنادوتروپین برونزا پاسخ ضعیفی می دهند، مشخصات سیکل قاعدگی مشابه مشخصات سیکلهایی هستند که بطور معمول در زنان مسن تر دارای سیکل قاعدگی دیده می شوند و در این

افراد یائسگی زودتر اتفاق می افتد. این مشخصات مطرح می کنند که پاسخ ضعیف به تحریک تخمدان، به احتمال بسیار زیاد نشاندهنده مرحله گذر بین «شروع کاهش تسریع شده» و «از بین رفتن کامل باروری» است. (۱)

زمانی که سرعت کاهش فولیکولها در طی سالهای آخر باروری (البته قبل از هرگونه تغییر قابل تشخیص در نظم قاعدگی) شروع به افزایش می کند، افزایش مقادیر سرمی FSH نیز شروع می شود؛ غلظت LH ثابت باقی می ماند. این افزایش نامحسوس «منوتروپیک» در غلظت FSH در گردش خون، می تواند ناشی از تغییرات مرتبط با سن الگوی ضرباندار ترشح GnRh و یا ناشی از کاهش پیشرونده تعداد فولیکولها و میزان کمتر مهار فیدبکی ترشح FSH از هیپوفیز توسط هورمونهای تخمدان باشد. Inhibin B در مرحله فولیکولی، به موازات و یا حتی قبل از شروع افزایش غلظت FSH کاهش می یابد. بعد از مدتی نیز مقادیر سرمی Inhibin A در مرحله لوتئال نیز کاهش می یابند. هر دو نوع Inhibin بطور انتخابی ترشح FSH را از هیپوفیز مهار می کنند. (۱)

شواهد نشان می دهد که کاهش مرتبط با سن باروری زنان و افزایش خطر سقط خودبخودی را عمدتاً می توان به کاهش پیشرونده ی تعداد فولیکولها و میزان بالای بروز اختلالات اووسیتهای مسن نسبت داد. و آن هم بدلیل افزایش شیوع آنوپلوئیدی در اووسیتهای پیر است که در اثر اختلال

مکانیسمای تنظیمی حاکم بر تشکیل و عملکرد دوک تقسیم میوزی رخ می دهد. افزایش سن اثر نامطلوب قابل توجهی بر رحم ندارد. اگرچه با افزایش سن بر میزان ضایعات پاتولوژیک خوش خیم رحم (لیومیومها، پولیپهای اندومتر، آدنومیوز) افزوده می شود. (۱)

علل ناباروری

قبل از شروع هرگونه بررسی رسمی، علل اصلی ناباروری و اجزای پایه برنامه ارزیابی ناباروری برای تعیین علت، باید به طور مفصل به زوج ها توضیح داده شوند. (۱)

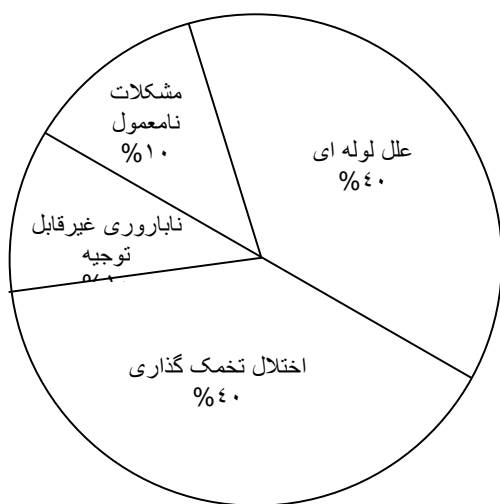
علل اصلی ناباروری عبارتند از: اختلال عملکرد تخمک گذاری (۱۵٪)، پاتالوژی لوله ای و صفاقی (۳۰ - ۴۰٪) و عوامل مردانه (۳۰ - ۴۰٪). (۱)

پاتالوژی رحمی عموماً ناشایع است و بقیه موارد عمدتاً غیر قابل توجهیه هستند. میزان شیوع هر یک از علل به درجاتی بر اساس سن متغیر است. (۱)

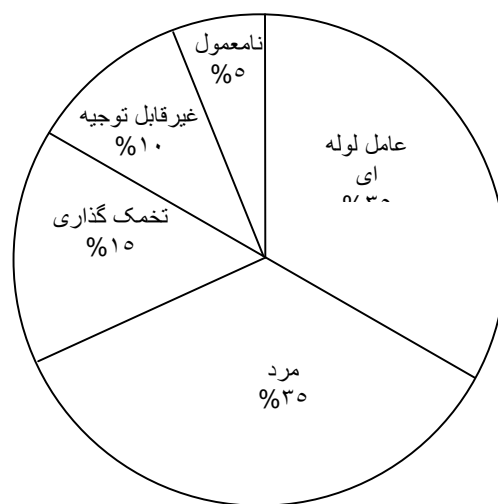
اختلال عملکرد تخمک گذاری در زوج های جوان شایع تر از زوج های مسن است. (۱)

میزان شیوع عامل لوله ای و صفاقی مشابه است.

عوامل مردانه و ناباروری بدون توجهیه تا حدودی در زوج های مسن تر شایع تر است. (۱)



زنانه



زوجین

عامل مردانه: اسپرم باید در زمان تخمک گذاری یا حوالی آن، در سرویکس یا نزدیکی آن قرار

بگیرد، به سمت لوله های فالوپ صعود کند و دارای ظرفیت بارورسازی اووسیت باشد. (۱)

عامل تخمدانی: باید تخمک گذاری اووسیت بالغ رخ بدهد. این عمل در شرایط ایده آل باید به

طور منظم، قابل پیش بینی و سیکلیک انجام شود. (۱)

عامل سرویکال: سرویکس باید اسپرم را به داخل خود بکشد (Capture)، آن را فیلتر کند

(Filter)، پرورش دهد (Nature) و به داخل لوله های فالوپ رها کند. (۱)

عامل لوله ای: لوله های فالوپ باید تخمک رها شده را به داخل خود هدایت کنند و به طور

مؤثر اسپرم و رویان ها را انتقال دهند. (۱)

عامل رحمی: رحم باید پذیرای لانه گزینی رویان باشد و قابلیت حمایت از رشد و تکامل طبیعی

بعدی را داشته باشد. (۱)

۱- عامل مردانه

در ۲۰٪ زوج های نازا، تنها عامل نازایی است ولی ممکن است در ۴۰ - ۳۰٪ موارد یکی از

عوامل دخیل در نازایی باشد. (۱)

گرفتن شرح حال و انجام معاینه فیزیکی میتواند به این موضوع کمک کند. (۲)

آنالیز اسپرم تهاجمی نبوده و ارزان است و نقش پایه ای خود را در ارزیابی ناباروری حفظ کرده

است. (۱)

اگرچه آنالیز استاندارد منی و تست های همراه آن تصویر قابل درکی از کیفیت منی فراهم می

کنند، اما در رابطه با عملکرد اسپرم اطلاعات کمی ارائه می کنند. این آزمایش های اختصاصی

ممکن است جهت ارزیابی قابلیت زنده ماندن اسپرم، قابلیت باروری (آزمون زونا-اووسیت آزاد

هامستر)، وجود آنتی بادی های ضد اسپرم و اثر مخاط دهانه رحم بر قابلیت زنده ماندن و عملکرد اسپرم (آزمون پس از مقاربت) انجام شوند. (۱)

به طور کلی، این آزمون ها در حال حاضر به عنوان بخشی از ارزیابی استاندارد، در نظر گرفته نمی شوند. زیرا ارزش آنها در تعیین پیش آگهی و تأثیرشان بر نحوه برخورد با مشکل، توسط اختصاصیت کم، قابلیت تکرارپذیری پایین یا تفاسیر مورد اختلاف نتایج، محدود می شود. (۱)

اگر اختلالاتی در منی یافت شود، ارزیابی بیشتر مرد توسط اورولوژیست برای تشخیص علت اختلال اندیکاسیون دارد. (۱)

درمان واریکوسل از طریق جراحی باعث افزایش تحرک اسپرم، غلظت اسپرم و بهبود ریخت شناسی شده و احتمالاً شانس بارداری را افزایش می دهد. (۲)

به طور کلی در هر مردی با شمارش اسپرم کمتر از 10 million/ml و یا کاهش میل جنسی، باید انجام ارزیابی های هورمونی را در نظر داشت. (۲)

انجام آزمایشهای هورمونی (تستوسترون، LH, FSH و پرولاکتین در تشخیص علت کم اسپرمی یا بی نطفگی (علل ناشی از هیپوتالاموس، هیپوفیز، بیضه ها و علل دارویی) ارزشمند هستند. (۲).

۲- اختلال عملکرد تخمک گذاری

اختلالات تخمک گذاری، حدود ۴۰ - ۳۰٪ همه موارد ناباروری زن را تشکیل می دهد. اما در کل اختلالات تخمک گذاری مسئول تقریباً ۱۵٪ مشکلات مشخص شده از زوج های نابارور محسوب می شوند. شدت اختلال ممکن است تا حدی باشد که خود به تنهایی بازدارنده حاملگی باشد (عدم تخمک گذاری) و یا صرفاً نقش یک عامل تأثیر گذار را ایفا کند (الیگواوولاسیون).

(۱)

زنان دچار الیگومنوره یا آمنوره باید از لحاظ وجود علل هیپوتالاموسی ، هیپوفیزی و تخمدانی بررسی شوند. (۲)

روش های اثبات تخمک گذاری :

تمام تست های موجود سودمند هستند و هیچ تستی ضرورتاً بهترین تست محسوب نمی شود. (۱)

۱- پایش میزان هورمون لوتئینیزه کننده: اثبات وجود موج LH، روش قابل تکراری برای

تعیین تخمک گذاری است. تخمک گذاری به فاصله ۲۴ ساعت پس از شروع افزایش LH

و پس از ۱۰-۱۲ ساعت پس از رسیدن LH به حداکثر مقدار انجام می شود. (۱)